

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

659

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Bernard RADZIWILLER

Né le 16 Avril 1913, à Braïla (Roumanie)

Contribution à l'étude du Syndrôme de Mickulicz au cours des Leucémies

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur.

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, 17 - PARIS (V°)

1937

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Bernard RADZIWILLER

Né le 16 Avril 1913, à Braïla (Roumanie)

Contribution à l'étude du Syndrôme de Mickulicz au cours des Leucémies

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur.

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, 17 - PARIS (V°)

1937

LE DOYEN

I. — PROFESSEURS

ROUSSY

MM.

Anatomie
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale
Pathologie médicale et générale
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie
Pathologie expérimentale et comparée
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Clinique médicale
Hygiène et clinique de la première enfance
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses
Clinique chirurgicale
Clinique ophtalmologique
Clinique urologique
Clinique d'accouchements
Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique
Clinique de la Tuberculose
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
Cardiologie Clinique

ROUVIERE.
Léon BINET.
STROHL.
DESGREZ.
Robert DEBRE.
BRUMPT.
BAUDOIN.
ABRAMI.
CHEVASSU.
ROUSSY.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-LAVASTH
FIESSINGER.
Maurice VILLARET.
LOEPER.
CARNOT.
CLERC.
Marcel LABBE.
LEREBoullet.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
MARION.
BRINDEAU.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
MOCQUOT.
OMBREDANNE.
RATHERY.
LEMAITRE .
Pierre DUVAL.
SERGEANT.
BEZANÇON.
MATHIEU.
LAUBRY
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
VERNE.

Professeurs sans chaire

II. — AGREGES EN EXERCICE

M.
 LINE Pathologie chirurgicale.
 EY Pathologie médicale.
 ARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 IARD (Et.) ... Pathologie médicale.
 NÇON (Just.).. Hydrologie.
 LIN Pathologie médicale.
 IARD Histologie.
 HAL Pathologie médicale.
 VALLIER Pathologie médicale.
 ES Pathologie médicale.
 NON Physique.
 Urologie.
 CK Pathologie chirurgicale.
 LIARD Parasitologie.
 FINEL Bactériologie.
 GAUDART
 ALLAINES ... Pathologie chirurgicale.
 GENNES Pathologie médicale.
 ET Physiologie.
 DUD Histologie.
 GUENAU Pathologie médicale.
 PHEN Oto-rhino-laryngologie.
 ZARD Pharmacologie.
 UENIN Anatomie pathologique.
 NNON Hygiène.
 BE (Henri) .. Chimie biologique.
 COMME Obstétrique.

MM.
 LANTUEJOL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) .. Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie .
 LEVY-VALENSI ... Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET ... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique
 PETITDUTAILLIS . Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens.

MM.
 GLAVE Pathologie chirurgicale.
 ISQUET Pharmacologie.
 HAILLEY-BERT . Physiologie.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE . Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie .

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE . . .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER . . .	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR-VALLERY		VELTER	
-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS,

A MES PARENTS,

Faible témoignage de mon éternelle reconnaissance.

A MA SŒUR, A MES FRÈRES

A MA BELLE-SŒUR, A MON BEAU-FRÈRE

AUX MIENS, A MES AMIS

A Monsieur le Professeur F. BEZANÇON
*Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Laennec
Vice-Président de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur*

*Qui nous a fait l'honneur
de bien vouloir accepter
la présidence de cette
thèse.*

*En témoignage de notre
profonde reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE
Monsieur le Professeur Agrégé R. BOULIN
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui nous a inspiré le su-
jet de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver
dans ce travail, l'expres-
sion de notre très haute
gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

Monsieur le Docteur A. BAUMGARTNER
Monsieur le Professeur Agrégé E. DONZELOT
Monsieur le Docteur GOUVERNEUR
Monsieur le Professeur M. LABBE
Monsieur le Professeur Agrégé R. BOULIN
Monsieur le Docteur P. BANZET

A Monsieur le Docteur B. MENETREL
Chef de Clinique à la Faculté

A Monsieur le Docteur P. UHRY
Chef de Clinique à la Faculté

HISTORIQUE

Le Syndrôme caractérisé par l'hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales a attiré l'attention des cliniciens depuis très longtemps.

En effet, en 1872, ARNOLD et BECKER, ont publié une observation d'hypertrophie bilatérale des glandes salivaires en l'attribuant à la leucémie. ABADIE en 1880 et RAYMOND en 1881, ont rapporté des cas semblables.

En 1886, POWER a signalé un cas d'hypertrophie des glandes lacrymales qui a révélé microscopiquement, une hyperplasie du tissu conjonctif interacineux. Mais c'est à MICKULICZ que revient le mérite d'avoir attiré l'attention des cliniciens, en 1888, pour la première fois, sur l'affection caractérisée par l'hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales. Après lui, HALTENHOFF en France, (1889) et FUCHS en Allemagne (1891), ont signalé des cas semblables. Et ce n'est que quatre ans plus tard, en 1892, que le chirurgien de Breslau, MICKULICZ, a donné la description clinique de l'affection qui porte aujourd'hui son nom.

Pour MICKULICZ l'affection commence par une hypertrophie des glandes lacrymales, suivie, dans un deuxième temps de l'atteinte des glandes salivaires. Mais il signale que cette hypertrophie peut être limitée aux glandes lacrymales.

D'autre part, il insiste sur l'intégrité du sang et des organes hématopoïétiques.

Pour MICKULICZ, cette affection à évolution bénigne est due à un processus infectieux ou parasitaire d'origine inconnue, dont la porte d'entrée serait la muqueuse conjonctivale et rhinopharyngée.

Ultérieurement de nombreuses observations ont été publiées, montrant la variabilité des aspects cliniques.

En 1893, RIBIERRE en France, SNELL en Angleterre, ont signalé des cas de syndrome de MICKULICZ.

En 1896, TIETZE rapporte un cas comportant seulement l'atteinte des sous-maxillaires.

En 1897, KUMMEL publie 21 observations de syndrome de MICKULICZ.

En 1904, SNEGUIREFF, insiste sur le fait que l'on ne doit pas parler de maladie, mais de syndrome de MICKULICZ, étant donné son étiologie variée.

Dans la même année, WALLENFANG et VAN DUYSE émettent l'opinion qu'il existe une continuité entre la pseudo-leucémie généralisée et ces tumeurs localisées aux glandes salivaires et lacrymales.

—En 1904, APERT signale un cas de syndrome polyglandulaire ; il s'agissait d'un enfant de 12 ans, myxoedémateux, qui présentait en outre un syndrome de MICKULICZ.

H. de ROTSCCHILD et L. LÉVY ont signalé des cas semblables .

Entre 1908-1912, FRENKEL a décrit, sous le nom de syndrome de MICKULICZ physiologique, des hypertrophies des glandes salivaires et lacrymales, congénitales, familiales et même régionales.

En 1910, SAUSSOL, dans sa thèse, signale les cas atypiques de ce syndrome.

En 1911, BERTHON, dans sa thèse, cherche à établir les relations qui existent entre les glandes à sécrétion interne et le syndrome de MICKULICZ.

En 1912, SICARD et LEBLANC ont signalé un cas de syndrome de MICKULICZ avec troubles vaso-moteurs et sécrétoires.

En 1918, DE MASSARY et TOCKMANN, ont signalé un cas de syndrome de MICKULICZ chez un syphilitique. Cette observation servit de sujet de thèse à MOSCOVICI en 1919.

En 1921, Mery GIRARD et MERCIER-DESROCHETTES, signalent un cas de maladie de MICKULICZ avec un état de sympathectomie et syndrome polyglandulaire fruste.

En 1912, GUILLAIN signale un cas de syndrome de MICKULICZ au cours d'une encéphalite épidémique.

WEYLAND, dans sa thèse (1927) passe en revue toutes les théories pathogéniques et insiste sur le traitement par les rayons X et la pilocarpine.

LHULLIER, dans sa thèse (1927), distingue deux types, une forme bénigne et une forme maligne, cette dernière évoluant vers la mort.

En 1930, DESLANDRES, dans sa thèse, s'attache au problème thérapeutique et en particulier à la radiothérapie.

En 1932, HUFNAGEL, signale un cas de syndrome de MICKULICZ chez un syphilitique, avec efficacité du traitement anti-syphilitique.

ESCANDE, dans sa thèse (1933) s'attache au problème pathogénique de ce syndrome.

Enfin, nous insisterons sur le fait que, durant ces dernières années, de nombreuses observations ont été signalées, surtout à l'étranger, sur le syndrome de MICKULICZ, au cours des affections sanguines et en particulier, au cours des leucémies.

Notre Maître R. BOULIN et AUBERTIN en France, REUBEN ROWE et FERNANDEZ en Amérique, PATRASI et STEINBACH en Allemagne, SAMAJA, CECONI et FERRO en Italie et d'autres auteurs signalés dans notre bibliographie, ont présenté des cas de syndrome de MICKULICZ au cours de la leucémie .

Il existe une quarantaine d'observations semblables dans la littérature médicale.

C'est l'étude du syndrome de MICKULICZ, au cours des leucémies, qui fera l'objet de cette thèse.

Nous étudierons successivement, son aspect clinique et son évolution, son anatomie pathologique, son diagnostic, sa pathogénie et, enfin, son traitement.

ETUDE CLINIQUE ET EVOLUTION

La Syndrôme de MICKULICZ, caractérisé par une hypertrophie symétrique des glandes salivaires et lacrymales, survient généralement entre 20 et 30 ans, mais il peut se voir à tous les âges.

En effet, on l'a observé à l'âge de 5 ans (REUBEN), à 6 ans (Obs. de PATRISI), à 11 ans (Obs. de MARCUSE), à 64 ans (SABRAZES), à 57 ans (Obs. de WEYLAND). Il peut être congénital (SOUQUES et CHENE), familial (LERI et GUTMAN) et même régional (FRENKEL).

Ce syndrome débute généralement d'une façon très insidieuse, mais dans certains cas, surtout lorsque le syndrome de MICKULICZ survient au cours d'une leucémie, son début ne passe pas inaperçu, car il existe de la fièvre et des douleurs.

Il commence par une tumefaction de l'extrémité externe d'une des deux paupières supérieures. Cette tumefaction, d'abord unilatérale, devient rapidement bila-

térale, rétrécissant ainsi les deux fentes palpébrales qui prennent la forme d'une virgule à grosse extrémité interne. En même temps, on observe parfois, des troubles de la sécrétion lacrymale. (MARCUSE).

L'examen révèle une tumeur de volume variable, pouvant atteindre le volume d'une amande.

A la palpation, on note que cette tumeur, régulièrement arrondie, à surface légèrement lobulée, présente une consistance molle, un peu élastique et qu'elle n'adhère ni à la peau, ni à l'os.

La palpation de cette tumeur ne réveille aucune douleur.

Le plus souvent, la maladie ne dépasse pas ce stade, cependant, dans quelques cas rares, la tumeur s'accroît progressivement, refoulant vers le bas la paupière supérieure, ce qui gêne beaucoup la vision .

Au cours de l'évolution de l'affection, parfois rapidement, ou même simultanément, parfois après quelques années, les glandes salivaires sont atteintes à leur tour.

Les glandes parotides sont touchées en premier donnant au visage l'aspect piriforme que l'on observe dans les parotidites ourliennes.

La dimension des parotides varie entre celle d'une grosse noix et celle d'une demi-orange ; elles refoulent le lobule de l'oreille en arrière et en dehors, se prolongeant en avant le long du trajet du canal de Sténon

dont l'orifice buccal est normal. A la palpation des parotides, on note qu'il s'agit d'une tumeur indolore de consistance dure.

Les glandes sous-maxillaires étant touchées, on note une déformation sous le maxillaire inférieur.

Lorsque les glandes sublinguales sont prises, on note en faisant ouvrir la bouche du malade, leur saillie au niveau du sillon gingivo-lingual ; la palpation digitale permet de mieux apprécier cette tuméfaction.

Signalons enfin, la possibilité de l'atteinte des glandes salivaires secondaires (glandes palatines, glandes de NUHN-BLANDIN).

Lorsque les glandes salivaires sont prises, le malade accuse des troubles de la sécrétion salivaire qui est, sinon complètement tarie, du moins fortement diminuée, ce qui entraîne une gêne de la déglutition.

Il résulte de plus, une sécheresse pénible des muqueuse, la carie facile des dents, privées de leur milieu alcalin, enfin, du fait des maux d'estomac, un amaigrissement sérieux (17 kgs en 7 mois, dans l'Obs. de WEYLAND); mais heureusement, ces faits sont assez rares.

L'évolution de cette affection est variable.

Non traitée, elle passe dans la majorité des cas, à la chronicité.

La tumeur atteint alors un degré plus ou moins avan-

cé, elle entraîne ,dans certains cas, assez rares d'ailleurs, des troubles de la vision et plus spécialement des troubles de la salivation, favorisant ainsi des complications telles que :

- la rhinite, la gingivite, la pharyngite, la conjonctivite et la kératite.

Dans d'autres cas, on observe une évolution rapide vers la cachexie et la mort (LHULLIER) surtout lorsque le syndrome de MICKULICZ est secondaire.

Le pronostic du syndrome de MICKULICZ est bénin, dans la majorité des cas. En effet, on a signalé des cas de régression spontanée, bien qu'elle soit rare.

Elle est favorisée par la coexistence d'une maladie infectieuse : pneumonie (KUMEL,) péritonite (MICKULICZ), érysipèle (ZIRM), avec un syndrome de MICKULICZ; cette régression étant définitive ou transitoire ,la témufaction réapparaissant à la convalescence.

Dans la règle, la régression est due au traitement et en particulier à la roentgenthérapie.

Dans d'autres cas, le pronostic est fonction de celui de l'affection associée au syndrome de MICKULICZ.

Telles sont la description clinique et l'évolution du syndrome de MICKULICZ dans sa forme complète et primitive.

Mais à côté de la forme que nous avons pris comme type de description, il existe :

syndrome de MICKULICZ survient au cours d'une leucémie.

Nous avons retrouvé environ une quarantaine de cas semblables dans toute la littérature médicale.

syndrome de MICKULICZ survient au cours d'une leucémie.

Cliniquement, il s'agit de l'association d'un syndrome de MICKULICZ complet ou incomplet, dont nous avons donné la description ci-dessus, avec une leucémie. Dans la règle, il s'agit d'une leucémie chronique et en particulier d'une leucémie lymphoïde; il existe à notre connaissance, une seule observation de syndrome de MICKULICZ au cours d'une leucémie myéloïde.

Mais ce syndrome peut survenir au cours de la leucémie aigue et de la leucoblastose; nous en rapportons deux observations personnelles.

Dans la plupart des cas, c'est la leucémie qui débute cependant, mais on a signalé des cas où le syndrome de MICKULICZ débutait, la leucémie se développant secondairement (obs. de CHEVALIER DU MANS).

OBSERVATIONS

Nous exposerons dans ce chapitre ,tout d'abord nos deux observations personnelles ,de syndrome de MICKULICZ au cours de la leucémie aigue et de syndrome de MICKULICZ au cours d'une leucoplastose, et ensuite un certain nombre d'observations concernant le syndrome de MICKULICZ au cours des leucémies chroniques, lymphoïdes et myéloïdes.

OBSERVATION I. - (Leucémie aiguë).
(Marcel LABBE et R. BOULIN) - Publiée avec la permission de notre maître R. BOULIN.

Mme T., âgée de 58 ans, sans profession, entre dans le service le 15 Nov. 1930, à l'Hôpital de la Pitié, pour une fatigue générale, quelques phénomènes pulmonaires accompagnés d'expectoration sanglante.

Le début de la maladie ne remonte guère à plus de 3 semaines. C'est à ce moment que l'on observe des

ecchymoses sur les membres et sur le corps, accompagnées d'une poussée fébrile, mais sans douleurs articulaires.

Depuis 5 jours, la malade tousse un peu et devient presque aphone.

Elle remarque que ses crachats sont striés de sang rouge.

Elle perd ses forces avec une rapidité extrême, son teint pâli rapidement, elle s'essoufle au moindre effort et c'est une malade très fatiguée, que nous observons à son entrée dans le **service**.

Antécédents. - Dans sa jeunesse, aucun antécédent n'est à signaler, elle a eu 5 enfants dont un est mort à 3 ans de méningite et l'autre à 23 ans. Jamais de fausse couche. Elle a été réglée à 16 ans, règles peu abondantes, jamais de métrorragies. La ménopause est survenue à 52 ans. En 1915 elle a fait un ictère. Aucun antécédent pulmonaire.

Deux faits cependant ont été remarqués : elle présente un goître et elle est hypertendue.

Déjà, il y a 4 ans elle a été soignée pour son goître et sans qu'on ait mesuré son métabolisme basal, on lui avait donné de l'hématoéthyrôïdine; il y a 3 semaines elle avait repris encore de ce médicament. Il s'agit d'un petit goître nodulaire antérieur droit, ne s'accompagnant ni de tremblement, ni d'exophtalmie. Le pouls était de 96 à son entrée pour une température

de 37°8. Son hypertension avait également été notée vers l'époque de la ménopause, car la malade s'était plaint de mouches volantes ,de céphalée ,de bourdonnements d'oreilles.

Au Vaquez la tension était de 20-10.

On trouvait à l'auscultation un retentissement du second bruit et à la radio un gros ventricule gauche.

Examen de la malade. - Dès le premier examen on était frappé de la mine de la malade. Son teint était véritablement cireux, les muqueuses presque complètement décolorées.

Dès ce moment, en effet ,comme nous y reviendrons le chiffre des hématies était déjà diminué de moitié. Le purpura était évident dès qu'on découvrait la malade, sur le thorax, sur l'abdomen, on observait des nombreuses pétéchie. Sur les membres, supérieurs, quelques taches purpuriques et des ecchymoses au niveau des coudes, sur les membres inférieurs quelques taches purpuriques et des ecchymoses nombreuses, comme si la malade avait été rouée de coups. Ce purpura se retrouvait sur les muqueuses et notamment sur la langue et sur la muqueuse jugale, où il existait de petites taches hémorragiques. A noter que les amygdales étaient normales et qu'il n'y avait pas de fongosités gingivales. Il existait un véritable syndrome thrombopenique analogue à ceux que CH. AUBERTIN et GRELLETY BOSVIEL avaient constaté chez leurs malades. Le temps de coagulation était de 7 minutes, le temps de saignement de 13 minutes et le caillot complètement irrtractile. Il y avait une tendance à la coagu-

lation plasmatique. Le signe du lacet était positif; il se produisait des ecchymoses larges, au point de piqure des veines du pli du coude. On remarquait des ecchymoses au niveau de chacune des ventouses qui avaient été posées sur le thorax.

Ce syndrome thrombopénique devait persister pendant toute la durée de la maladie et le 26 Novembre on trouvait encore un temps de saignement de cinq minutes et un signe du lacet très positif après 8 minutes.

La rate était considérablement augmentée de volume, mesurant 12 sur 14 c/m.

Sa palpation était très douloureuse et huit jours après son entrée, le 21 Novembre, la malade présenta une exacerbation de ses douleurs spléniques, sous forme d'un point de côté très violent dans l'hypocondre gauche et qui a duré 48 heures.

Le foie était également gros, débordant les fausses côtes de deux travers de doigts, il n'y avait pas d'ascite, mais une légère circulation collatérale.

Par contre, la palpation de toutes les aires ganglionnaires révélait aucune adénopathie.

Bien que la dyspnée de la malade ait été assez intense, les signes pulmonaires n'avaient rien de caractéristique : gros râles ronflants, sibillants, sur toute la hauteur des champs pulmonaires. Les crachats étaient muqueux parfois striés de sang rouge. La radioscopie

montre une image banale d'emphysème; sur la radiographie on ne notait rien de plus.

Notons encore que, progressivement, s'installa une diarrhée (cinq à six selles par jour).

Les urines étaient peu abondantes, entre 300-750 cc dans les premeirs jours.

Le taux de la diurèse devait d'ailleurs se relever ultérieurement, au moment où l'on pratiquait la radiothérapie.

L'examen complet de ces urines, en vue de rechercher les signes d'insuffisance hépatique, fut pratiqué à deux reprises.

Voici les résultats obtenus le 14 Novembre :

Volume 0,300 cc	Azote total : 2,08 par 24 h.
Réaction de Legal : 0	Densité : 1025,
Glucose : 0	Réaction acide.
Réaction de Gerhardt : 0	Albumine : 0
Urobiline : +	PO4H3 par 24 h. : 0,12
Pigments biliaires : 0	Sels biliaires : 0
Urée par 24 h. : 3.31 gr.	Azote uréique par 24 h. 1,55 gr.
NH3 par 24 h. : 0,16 gr.	Azote NH3 par 24 h. 0,13 gr.
Acides aminés par 24 h. : 0.04 gr.	Azote NH2 par 24 h. 0.03 gr.
$\frac{\text{Azote uréique}}{\text{Azote total}} = 74 \%$	
$\frac{\text{Azote amoniacal}}{\text{Azote total}} = 6 \%$	
$\frac{\text{Azote aminé}}{\text{Azote total}} = 1 \%$	
Coefficient de MAILLARD 8 %.	

Le métabolisme basal était de + 58 le 17 Novembre et de + 39 le 27 Novembre.

Des examens de sang ont été pratiqués à plusieurs reprises, avant et après la radiothérapie. Ils montraient une formule de leucémie aigue.

Nous étudierons à la fin de cette observation les caractères de ces formules sanguines, dans un tableau d'ensemble.

Il s'agit donc jusqu'ici, d'une malade qui présentait une leucémie aigue.

L'examen de ses glandes salivaires, pratiqué à son entrée dans le service s'était montré négatif. En effet, il n'existait aucune tuméfaction des glandes salivaires et la bouche était humide.

Ce n'est que vers le 20 Novembre, sept jours après son entrée dans le service, que l'on constate de chaque côté, dans la région sous-angulo-maxillaire, l'existence d'une petite tuméfaction dure qu'on prend pour une adénopathie. C'est le 22 Novembre, seulement qu'on observe une augmentation nette des deux parotides. Le 23 Novembre toutes les glandes salivaires sont très augmentées de volume.

Les parotides sont grosses et très dures. Cette consistance permet d'accrocher leur bord antérieur sous les plans superficiels.

Les sous maxillaires sont énormes, les sub-linguales sont également tuméfiées.

En regardant sous la langue, on constate une hémorragie sous muqueuse siégeant tout le long du trajet du canal de WHARTON, de chaque côté.

Cette tuméfaction de toutes les glandes salivaires s'accompagne d'une sécheresse extrême de la bouche. La malade a une sensation de brûlure buccale. La langue est rôtie et on ne trouve pas trace de salive, à l'embouchure des canaux de Sténon et de Wharton.

Ainsi, en quelques jours, s'est constitué, de façon très rapide, un syndrome de MICKULICZ. Notons de plus, que durant toute l'évolution, la température s'est maintenue très régulièrement entre 37°5 et 38°5.

La malade a été mise d'abord à l'extrait de foie de veau.

Le 1^{er} Décembre on commence un traitement radiothérapique, en applications spléniques et dès la troisième séance, on note la diminution du volume des glandes salivaires.

Le 5 Décembre, on peut recueillir quelques gouttes de salive parotidienne absolument claire. A l'examen, histologique cette salive, ne renferme que des grandes cellules pavimenteuses, quelques rares monocytes, mais ni globules rouges, ni éléments blancs anormaux.

Le lendemain, un nouvel examen de salive donne les mêmes résultats.

Dès le 7 Décembre, le volume des glandes salivaires est redevenu absolument normal. La bouche est humide et l'hémorragie sous muqueuse siégant le long du canal de Wharton a complètement disparu, bien qu'au même moment, une nouvelle poussée purpurique se soit produite au niveau de la langue. Le 8 Décembre, on était dans l'impossibilité de tater les glandes salivaires.

Mais la radiothérapie a donné de bons résultats, au niveau des glandes salivaires, par contre, l'état général de la malade s'est affaibli progressivement et la mort survint le 9 Décembre.

TABLEAU DES EXAMENS DE SANG
(Obs. M. LABBE et R. BOULIN)

Temps de saignement = 17 minutes.

Temps de coagulation = 5 minutes.

Signe du lacet = positif après huit minutes.

	25 Novembre	29 Novembre	3 Décembre	5 Décembre
Globules rouges	2.500.000	2.160.000	1.900.000	1.600.000
Hémoglobine	40 %	40 %	35 %	30 %
Valeur globulaire	0,80	0,95	0,92	0,93
Leucocytes	320.000	219.000	72.000	47.000
Lymphoblastes	51 %	48 %	34 %	18 %
Promyelocytes	18 %	16 %	10 %	9 %
Lymphocytes	26 %	30 %	50 %	68 %
Rieder	1 %	2 %	1 %	2 %
Cellules de Ferrata	2 %			
Gnancocytes Neutrophiles	2 %	4 %	5 %	3 %

OBSERVATION II

(LEUCOBLASTOSE ALEUCÉMIQUE)

(Recueillie dans le Service de notre Maître le Professeur Agrégé R. BOULIN.)

M. Charles V., âgé de 27 ans, comptable, entre dans le service, à l'Hôpital Saint-Antoine, le 9 Février 1937, pour des phénomènes douloureux articulaires et musculaires datant de plusieurs semaines et s'accompagnant de fièvre .

Antécédents. - En 1925 : diphtérie sans complications. Marié : sa femme est bien portante en n'a pas fait de fausse couche. A un enfant bien portant.

Histoire de la maladie. - Du 3 Juillet au 22 Août 1936 le malade est hospitalisé pour un épisode infectieux fébrile, dont la nature exacte est inconnue.

Le malade, à cette époque, est pris brusquement de douleurs violentes au niveau des derniers espaces intercostaux et des masses musculaires de la cuisse gauche.

La température s'élève en même temps à 40°5. Une médication salicylée fait disparaître rapidement ces douleurs, mais l'évolution de la maladie est émaillée de quelques nouvelles manifestations :

- une angine avec laryngite.
- une conjonctivite,
- une otite purulente gauche,

Enfin, on constate, au dire du malade, une atteinte myocarditique.

Le diagnostic de fièvre typhoïde est soulevé, mais tous les examens de laboratoires sont négatifs.

Le malade quitte l'hôpital le 22 Août 1936 et fait une convalescence à la campagne. Son état général s'améliore rapidement.

En Octobre 1936, le malade présente une angine érythémateuse qui s'accompagne de douleurs apparues progressivement au niveau des muscles de la cuisse, assez violentes pour entraîner l'insomnie.

La température ne dépasse pas 37°5-38°5 .

Une radiographie des deux fémurs est faite, elle ne montre rien d'anormal.

Le malade se plaignant d'un léger essoufflement se fait faire un électrocardiogramme qui est normal.

De Novembre 1936 au début de Janvier 1937, le malade accuse une série de crises douloureuses, musculaires, durant deux à trois jours, l'obligeant à inter-

rompre son travail, avec des périodes de rémission complète de deux à cinq jours.

La température s'élève à 38°-39° s'accompagnant de sueurs abondantes, mais ne descend pas au-dessous de 37°-38° pendant les phases de rémission.

Les douleurs atteignent des régions différentes; toutes les masses musculaires des membres supérieurs, toutes celles des membres inférieurs, toute la paroi abdominale et thoracique. Elles s'accompagnent de douleurs articulaires et osseuses, surtout au niveau des membres.

Devant la persistance de tous ces symptômes, le malade rentre dans le service le 9 Février 1937.

A l'examen, le 9 Février, le malade se plaint de douleurs diffuses, siégeant tantôt aux membres supérieurs tantôt aux membres inférieurs ou au thorax.

Elles sont surtout musculaires, mais les articulations des membres sont douloureuses, spontanément et la face interne du tibia droit l'est également.

A l'examen on est de suite frappé par la pâleur du malade et son état d'amaigrissement. Les lèvres sont décolorées, sèches. La pâleur des téguments est généralisée et ne s'accompagne pas d'œdèmes. Le malade est asthénique mais ne présente pas de dyspnée.

L'examen complet, en dehors de la pâleur, décèle un amaigrissement important. L'abdomen de volume normal est souple, indolore et sans circulation collatérale.

Le foie dont la limite supérieure est perçue en position normale, déborde de un travers de doigt le rebord costal; il est régulier et indolore. La rate percevable, déborde franchement le rebord costal. Elle est de consistance normale, régulière et indolore.

Le reste de l'examen est entièrement négatif :

- la langue est saburrale, mais humide .
- il n'y a pas de lésions buccales, pas de gingivorragies.
- les poumons sont normaux.
- l'appareil cardio-vasculaire est normal; la tension artérielle est de 12-7 au Vaquez.
- les ganglions lymphatiques ne sont pas hypertrophiés; on trouve simplement quelques petits ganglions inguinaux mous et non douloureux.

Le malade accusant des douleurs articulaires, musculaires et osseuses, l'examen ne révèle rien au niveau des articulations qui sont de volume ordinaire et dont les mouvements sont normaux. Les muscles des membres sont atrophiés, mais indolore à la palpation. On note simplement une légère douleur à la face interne du tibia droit.

En résumé, le malade présente depuis plusieurs semaines des phénomènes douloureux intermittents, au niveau des membres, accompagnés d'un état fébrile, avec amaigrissement, qui posent au premier examen des problèmes diagnostics difficiles.

L'examen clinique ne révèle en effet, que peu de symptômes.

Il s'agit d'un sujet fébrile, amaigri, d'une pâleur très accentuée. L'examen physique nous montre simplement une rate hypertrophiée. Il n'y a pas d'hémorragies visibles, pas d'adénopathies et pas de lésions cardiaques.

En l'absence d'examens de laboratoire, le diagnostic hésite entre un syndrome infectieux du type Eberthien ou tuberculeux, une suppuration profonde, une septicémie, une affection sanguine.

L'hémoculture faite le jour même, ne pousse pas et nous permettra d'éliminer plusieurs diagnostics. L'examen de sang fait le 11 Février 1937, nous montre :

Globules rouges : 1.966.650
Hémoglobine : 40 %
Valeur globulaire : 1 %
Globules blancs : 4.500
Polynucléaires neutro. : 22 %
Polynucléaires baso. : 0
Polynucléaires éosino. : 0
Mononucléaires grands. : 4 %
Mononucléaires moyens : 34 %
Lymphocytes : 20 %
Globules rouges nucléés : 4 %
Monocytes : 10 %
Myélocytes : 10 %

Ce premier examen nous précise immédiatement l'importance de l'anémie que présente notre malade. Il ne nous montre pas par contre de graves modifications de la formule blanche, sauf une certaine mononucléose. On pratique une ponction sternale et celle-ci révèle

un envahissement de la moëlle par une seule catégorie de cellules souches mononuclées à propoplasma assez étendu, présentant au bleu d'Unna des granulations basophiles avec noyaux à un ou deux nucléoles. Quelques éléments prennent l'aspect typique de la cellule de Ferrata hémohistioblastique, qui semblent prouver que l'élément prolifératif est une cellule réticulo endothéliale, placée à l'origine la plus reculée de la lignée sanguine.

Nous étudierons plus loin les caractères de la formule sanguine de ce malade, dont nous avons groupé les différents examens successifs en un tableau d'ensemble.

Devant l'importance de cette déglobulisation, une transfusion sanguine de 300 cc est faite le 15 Février, une nouvelle de 300 cc est faite le 25 Février.

Jusqu'au 25 Février le tableau clinique ne se modifie pas. La température demeure à 38°-38°5, les myalgies persistent, on note quelques gingivorragies légères.

A partir de 25 Février, on voit s'installer progressivement chez ce malade, une hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires qui réalise, en quelques jours le tableau de la maladie de MICKULICZ.

On constate d'abord un léger gonflement des paupières supérieures, qui apparaissent bosselées. Rapidement la déformation s'accroît, la fente palpébrale se rétrécit et le malade garde les yeux mi-clos.

De chaque côté du visage, les parotides font saillies

les sous-maxillaires débordent le rebord du maxillaire inférieur et la maigreur du malade rendent plus visible la déformation de ces glandes, qui ont doublé de volume. A l'ouverture de la bouche on voit la saillie bilatérale des sublinguales au niveau du plancher buccal.

A la palpation des glandes salivaires et lacrymales hypertrophiées, on note qu'elles sont dures, de consistance ferme, mais indolore.

Le malade accuse en même temps une sécheresse particulière de la bouche et une gêne à la déglutition

On ne constate pas l'hypertrophie ganglionnaire concomittante. La rate demeure perceptible; la température oscille entre 38°5-39°.

Un traitement radiothérapique est immédiatement institué. Les irradiations sont d'abord faites sur la région splénique, puis sur les glandes hypertrophiées.

Au bout de trois séances, on constate une diminution de volume très nette de la rate, puis les glandes lacrymales et salivaires diminuent de volume à leur tour.

Au début d'Avril on constate l'apparition de phénomènes nouveaux.

De petites tuméfactions naissent en des points très différents du corps; elles sont disséminées sur le thorax, abdomen, les bras, et les cuisses.

Ce sont de petites masses superficielles, cutanées, allant de la grosseur d'un petit pois à celle d'une noi-

sette. Par endroit, la peau prend à leur niveau une teinte violacée. Elles sont dures au palper, mobiles, superficielles.

La biopsie d'une de ces tumeurs sous cutanées, a montré qu'elle était constituée uniquement par des cellules, indiscutablement de la lignée hématopoïétique, mais cellules très jeunes, difficiles à classer. (Communication verbale du Professeur Agrégé OBERLING).

Le 5 Avril, sous l'influence du traitement radiothérapique, les tuméfactions parotidiennes, sous maxillaires et sublinguales rétrocedent presque complètement. Le malade accuse toujours une sensation de sécheresse de la bouche et de la gorge. Les glandes lacrymales ont diminué de volume, mais demeurent assez saillantes pour déformer les paupières et rétrécir légèrement les fentes palpébrales. La rate a repris son volume normal. Les myalgies, les douleurs osseuses ont disparu. La température est descendue à 37°-37°5.

Le 10 Avril, on constate l'apparition d'une tuméfaction bilatérale, siégeant dans la région temporale, non douloureuse, présentant les mêmes caractères que les tumeurs cutanées déjà existantes, mais d'un volume beaucoup plus considérable, qui atteint la grosseur d'une noix.

L'examen des urines a montré un dépôt important d'acide urique.

Le 16 Avril, un nouvel examen de sang, ayant montré l'accentuation de l'anémie, on lui fait une nouvelle transfusion.

Des radiographies du squelette ont été pratiquées; elles n'ont rien montré d'anormal en particulier pas d'atteinte périostique.

Signalons enfin que les tumeurs sous-cutanées ont diminué de volume, sous l'action de la radiothérapie.

En résumé, il s'agit donc, d'un malade qui présente un syndrome de MICKULICZ associé à une leucoblastose aleucémique.

	11 Février 1937	16 Février après splenecor- traction	19 Février après transfusion	24 Février	10 Mars	12 Mars	15 Mars	25 Mars	3 Avril	16 Avril
Globules rouges	1.966.650	2.850.000	2.900.000	2.766.500	1.850.000		1.216.000	2.316.000	2.816.000	1.750.000
Hémoglobine	40 ‰	52 ‰	59 ‰		40 ‰		25 ‰	45 ‰	55 ‰	35 ‰
Valeur globulaire	1	0.9	0.8		1,1		1	1	1	0,9
Globules blancs	4.500	3.500	3.500	2.000	3.000		1.500	1.500	2.000	1.500
Polyn. neutro.	22 ‰	35 ‰	33 ‰		41 ‰	40 ‰	35 ‰	56 ‰	58 ‰	54 ‰
Polyn. caso.	0	0	0	0	0	0	0	1 ‰	0	0
Polyn. éosino.	0	1 ‰	1 ‰		1 ‰	1 ‰	2 ‰	2 ‰	2 ‰	1 ‰
Mononucléaires moyens	34 ‰	25 ‰	24 ‰		30 ‰	33 ‰	37 ‰	20 ‰	18 ‰	24 ‰
Mononucléaires grands	4 ‰	7 ‰	8 ‰		6 ‰	7 ‰	5 ‰	2 ‰	4 ‰	1 ‰
Lymphocytes	20 ‰	17 ‰	18 ‰		10 ‰	9 ‰	6 ‰	9 ‰	9 ‰	10 ‰
Globules rouges nuclées	4 ‰	1 ‰	0		3 ‰	2 ‰	2 ‰	0	0	0
Monocytes	10 ‰	9 ‰	10 ‰		7 ‰	6 ‰	10 ‰	5 ‰	6 ‰	6 ‰
Mélocytes	10 ‰	6 ‰	6 ‰		5 ‰	4 ‰	5 ‰	5 ‰	3 ‰	3 ‰

OBSERVATION III - (Leucémie lymphoïde).
(N. ROWE, Résumée)

Mme V., âgée de 55 ans, présente en 1926 une tuméfaction de la glande lacrymale droite. Un optalmologiste conclut à l'obstruction du canal lacrymal.

En Décembre 1928, la malade commence à avoir de la diarrhée, son poids diminue progressivement et elle présente de la fièvre.

En Février 1929, elle se fait examiner à l'hôpital Ford, où on lui découvre une grosse rate, un gros foie, des ganglions et une leucocytose de 15.750.

En Avril 1929, un nouvel examen de sang montre une hyperleucocytose de 100.000 et la formule leucocytaire suivante :

Polynucléaires : 22 % - Petits lymphocytes : 70 % -
Grands lymphocytes : 8 % -

Ceci permet de poser le diagnostic de leucémie lymphoïde. Par ailleurs, son état général s'altère progressivement.

En Juin 1929, la malade constate la tuméfaction de la glande lacrymale droite, suivie de l'augmentation de volume de celle du côté gauche, d'une façon assez rapide.

Puis les glandes salivaires sont prises à leur tour, La malade entre à l'hôpital en Août 1929.

A ce moment, elle se plaignait de troubles de la vue, de sécheresse de la bouche, de dyspnée et de troubles de l'ouïe.

A l'examen on note que la glande lacrymale droite est très augmentée de volume, ayant la taille d'une noix ce qui fait que la vision ne soit possible que la tête rejetée en arrière. La glande lacrymale gauche est moins volumineuse. Ces tumeurs glandulaires ne sont pas douloureuses. Les glandes salivaires sont indurées et augmentées de volume.

L'examen de sang montre la formule suivante :

Globules rouges : 4.560.000
Globules blancs : 24.800
Petits lymphocytes : 74,5 %
Grands lymphocytes : 7,5 %
Monocytes : 3 %
Polynucléaires neutro : 12,5 %
Polynucléaires baso : 0,5 %
Polynucléaires éosino : 1 %
Métamyélocytes : 1 %

La malade fut soumise à un traitement radiothérapique et au bout de quatre séances on remarqua la diminution de volume des glandes tuméfiées. En même temps, la sécheresse de la bouche et de la gorge diminua, la vision s'améliora, les glandes lacrymales ayant diminué de volume et la malade quitta l'hôpital.

Elle revint trois semaines après pour une toux chronique.

L'examen de sang montra la formule suivante :

Globules rouges : 5.000.000
Globules blancs : 31.000
Polynucléaires neutrophiles : 15 %
Grands lymphocytes : 49 %
Petits lymphocytes : 30 %
Monocytes : 5,5 %
Lymphoblastes : 0,5 %

La malade a eu à plusieurs reprises des séances de radiothérapie, mais son état s'altérant progressivement elle mourut dans le service.

OBSERVATION IV

Leucémie Lymphoïde - (S. REBUEN et H. DOUGLAS, résumée) -

Max B., âgé de 5 ans est amené à l'hôpital pour état fébrile accompagné de douleurs épigastriques et insomnie, dont l'apparition remonte à environ quatre semaines (20 Septembre 1928).

A l'examen on note simplement l'existence d'adénopathies cervicales et axillaires; la rate et le foie sont normaux.

L'examen de sang pratiqué le 23 Octobre 1928 montre :

Globules rouges : 4.250 000
Globules blancs : 4.100
Hémoglobine : 50 %
Polynucléaires : 40 %
Lymphocytes : 60 %

Le 25 Octobre 1928, on trouva à l'examen du sang :

Globules rouges : 4.600.000
Globules blancs : 9.000
Hémoglobine : 55 %
Polynucléaires : 80 %
Lymphocytes : 20 %

Au cours de son séjour à l'hôpital, la fièvre s'abaissa, mais des douleurs au niveau des extrémités apparurent et un traitement anti-rhumatismal fut institué.

Le malade quitte l'hôpital 8 jours plus tard, pour revenir trois jours après.

L'examen physique pratiqué à ce moment, montre des tuméfactions bilatérales des parotides, des sous maxillaires et des glandes lacrymales, un gros foie et une rate de dimension normale. Une biopsie ganglionnaire confirma le diagnostic de leucémie lymphoïde.

Un traitement radiothérapique fût institué et au bout de quatre séances, les tuméfactions des glandes salivaires et lacrymales se sont effacées presque complètement.

Cependant, la fièvre persiste s'accapagnant de sueurs abondantes, l'état général s'altère progressivement et le petit enfant mourut à l'hôpital.

L'examen de sang pratiqué quelques jours avant sa mort montra :

Globules rouges : 1.080.000
Hémoglobine : 20 %
Globules blancs : 43.000
Polynucléaires : 8 %
Lymphocytes : 92 %

OBSERVATION V

Leucémie Lymphoïde - (Nino SAMAJA, résumée) -

M. Enrico N., âgé de 62 ans, entre dans le service le 4 Décembre 1919, pour des troubles de l'ouïe dont l'apparition remonte au mois de Septembre.

En effet, depuis le mois de Septembre, le malade entendait mal de son oreille droite. En même temps est apparue une tuméfaction symétrique des glandes parotidiennes, sous-maxillaires et lacrymales, mais, comme elles étaient indolores, le malade continua son travail.

A l'examen on constata l'existence des tuméfactions glandulaires ci-dessus, En faisant ouvrir la bouche au malade on nota la tuméfaction des glandes sub-linguales; enfin, les glandes salivaires accessoires étaient prises.

L'examen révéla aussi l'existence de multiples adénopathies : cervicales, axillaires, inguinales et surtout dans la région inguino-crurale gauche. Ces adénopathies indolores n'adhéraient pas aux plans profonds.

L'examen complet ne révéla rien d'anormal.

Signalons, cependant, que le malade présentait une sécheresse de la bouche très marquée et un larmoie-
ment très marqué.

L'examen de sang pratiqué le 11 Décembre 1919
montra :

Globules rouges : 4.960.000
Hémoglobine : 75 %
Globules blancs : 5.270
Lymphocytes : 26,5 %
Polynucléaires neutro : 66 %
Polynucléaires éosino : 1 %
Formes de passage : 2,5 %
Mastzellen : 0,5 %
Grands mononucléaires 3,5 %

Enfin on pratiqua un B. W. qui se montra négatif
dans le sang.

Le diagnostic de syndrome de MICKULICZ associé
à une pseudo leucémie étant posé, un traitement radio-
thérapique fut institué.

Sous l'action de ce traitement, on constate la dispa-
rition des tuméfactions des glandes salivaires et lacry-
males en même temps que l'ouïe du côté droit devient
normale.

L'examen de sang montra la formule suivante :

Globules rouges : 4.350.000
Globules blancs : 7.200
Lymphocytes : 12,8 %
Grands mono. : 3,2 %

Polynucléaires neutro : 62 %
Polynucléaires éosino : 16 %
Formes de passage : 12,8 %
Mastzellen : 0,8 %
Cellules de Rieder : 0,8 %
Cellules de Türck : 1,6 %

OBSERVATION VI

Leucémie Lymphoïde (GALLASCH, résumée, in thèse LHUILLIER).

Il s'agit d'un enfant de 4 ans 1/2 qui présente une hypertrophie des glandes parotides, sublinguales et lacrymales.

Le foie et la rate sont augmentés de volume. Il présente des adénopathies dans les différents territoires ganglionnaires.

Sur la peau des taches ecchymotiques.

L'examen de sang montre une hyperleucocytose.

L'enfant succombe à la cachexie leucémique.

A l'examen histiologique, on nota une infiltration lymphocitaire des glandes hypertrophiées.

OBSERVATION VII

(CHEVALIER du Mans - résumée in thèse LHUILLIER).

Lymphome bilatéral ayant débuté par les conjonctives. Petites tumeurs symétriques siégeant dans le grand angle de l'œil, envahissant la conjonctive qui semble faire corps avec la tumeur.

Ablation d'une de ces tumeurs : histologie : lymphadénome.

Dans le cours de l'année : généralisation avec envahissement du tissu lymphoïde des glandes lacrymales et salivaires; puis sont envahis les ganglions axillaires inguinaux et poplités.

Il y a hyperleucocytose .La rate et le foie sont hypertrophiés.

Une cachexie rapide est survenue en moins d'un an.

OBSERVATION VIII

Leucémie myéloïde - (HEINE, résumée). -

Il s'agit d'une fille âgée de 6 ans qui présentait depuis un an une fièvre intermittente (39°-40°). A l'examen on nota une hypertrophie des glandes parotidiennes et sous maxillaires, des adénopathies cervicales, axillaires et inguinales.

Le foie et la rate sont très augmentés de volume. Une formule sanguine de leucémie myéloïde. Exitus en quelques semaines.

Ayant exposé toutes ces observations, nous nous proposons de tirer un certain nombre de conclusions.

Tout d'abord, nous insisterons sur la fréquence des cas de Syndrôme de MICKULICZ au cours des leucémies;

Ensuite, nous rappellerons la fréquence de ce syndrome au cours des leucémies lymphoïdes et des leucémies aleucémiques, entre lesquelles il n'existe plus le fossé qui les séparait autrefois, et on a cité des cas de transformation de pseudo-leucémie en leucémie.

Enfin, nous apporterons quelques arguments en faveur de l'origine leucémique de certains syndrômes de MICKULICZ.

En effet, pour un certain nombre d'auteurs, le syndrome de MICKULICZ ne serait qu'une lymphomatose localisée et c'est ainsi que dans l'observation de CHEVALIER du MANS, il existe tout d'abord une maladie de MICKULICZ et secondairement il y a généralisation et apparition d'une leucémie.

Pour AXENFELD, la maladie de MICKULICZ serait une lymphomatose localisée, précédant une lymphomatose généralisée.

Van DUYSE déclare qu'il y a une série continue entre les lymphomatoses localisées des glandes lacrymales et salivaires et la pseudo leucémie.

VON BRUNN soutient que «les hypertrophies isolées conduisent aux cas avec hypertrophies ganglionnaires et spléniques et jusqu'aux modifications les plus prononcées du sang».

CHEINISSE qui a attaqué cette opinion, se base sur la différence de pronostic qui existe entre la maladie

de MICKULICZ telle qu'elle a été décrite par MICKULICZ et le syndrome de MICKULICZ ,au cours d'une leucémie; or il existe des cas de syndrome de MICKULICZ leucémiques ayant une évolution lente.

CONOR en 1904, a signalé un cas semblable.

Il faut donc admettre que les glandes lacrymales et salivaires qui contiennent normalement des foyers lymphoïdes, peuvent présenter une hyperplasie lymphoïde, sans que l'on invoque une métastase des tumeurs leucémiques (ganglions, rate, sang), et que cette lymphomatose peut, secondairement, se généraliser.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Tous les auteurs sont d'accord à l'heure actuelle sur l'aspect anatomo-pathologique des glandes salivaires et lacrymales, au cours du Syndrôme de MICKULICZ.

Macroscopiquement, dans la majorité des cas, les glandes conservent leur forme lobulaire, leur capsule est intacte et leur consistance est ferme.

Microscopiquement, les lésions caractérisant cette affection, passent par deux stades :

1/ - L'un précoce, fréquemment rencontré, c'est le stade d'infiltration leucocytaire, autour des acini glandulaires.

2/ - L'autre tardif, rarement rencontré, c'est celui de la prolifération du tissu conjonctif, réalisant une véritable cirrhose glandulaire, suivant l'expression de HIRSCH.

Nous rappelons dès le début, qu'il existe normalement des foyers lymphoïdes dans les glandes salivaires et lacrymales, comme l'ont prouvé MEISSE pour la parotide, HEIDENHAIN pour la sous-maxillaire, AXENFELD et KUMMEL pour les glandes lacrymales et qu'une cause pathogène donnant un coup de fouet à ces petits foyers lymphoïdes physiologiques, l'on voit se produire une hyperplasie lymphocytaire qui serait le substratum anatomique du syndrome de MICKULICZ.

Nous nous limiterons à citer la description d'une préparation de KUMMEL :

«Macroscopiquement, consistance presque normale, Il est facile de reconnaître les lobules glandulaires qui, par place, paraissent transformés en une substance plus ou moins homogène rouge jaunâtre. Des fragments ont été fixés dans différents liquides fixateurs pour l'examen microscopique. Les pièces fixées au Mullerformol et colorées dans le mélange de Biondi, ont donné les meilleurs résultats. Toute la masse de la glande paraît constituée par du tissu lymphoïde qui semble très pauvre en tissu conjonctif.

Les fibrilles conjonctives sont nombreuses au voisinage des fins vaisseaux artériels et veineux.

Les fibres conjonctives, particulièrement dans le voisinage des vaisseaux, forment, en s'amincissant, un réseau dont les mailles deviennent de plus en plus fines, au fur et à mesure que les fibres s'amincissent, appa-

raissent des masses de cellules rondes, de plus en plus compactes, contenant des nœuds, fortement colorés, appliqués au niveau de l'intersection de ces fibres. Les deux tissus fibrillaires et cellulaires se confondent sans limite bien apparente; les fibres conjonctives se distinguent nettement par leur aspect jaunâtre et se colorent en rouge par le Biondi; l'éosino les colore en jaune-rouge.

Parmi les cellules on distingue surtout des lymphocytes à gros noyaux et à mince bordure protoplasmique; les noyaux se colorant en bleu vert et dans la partie où les cellules sont agglomérées, ils seuls apparents.

Au voisinage des vaisseaux où les fibres conjonctives sont plus abondants, la bordure protoplasmique est plus nette; on y trouve en dehors des lymphocytes, une très grande quantité de polynucléaires (macrophages) à larges bordures protoplasmiques et à noyau faiblement coloré en bleu. A côté des ces cellules on trouve des masses protoplasmiques à aspect uni dans lesquelles on trouve, exceptionnellement, plusieurs noyaux se colorant en vert clair.

Ceux-ci, tantôt vont à la périphérie des cellules, rappelant ainsi les cellules géantes qui sont en général très rares, quelquefois, on en trouve au voisinage des vaisseaux. Là où il y a plusieurs cellules on trouve parfois des éosinophiles, mais en nombre toujours limité. Les vaisseaux montrent quelquefois, au niveau

des petites artérioles et veinules, une modification hyaline de leur paroi, qui est analogue à celle du tissu conjonctif dont nous venons de parler. Les cellules endothéliales sont colorées en bleu vert et paraissent par place tuméfiées. Dans quelques coupes seulement, j'ai rencontré la disposition suivante : les cellules rondes paraissent centrées par un corps de couleur plus ou moins irrégulière, d'aspect muqueux, constitué par des amas de cellules cylindriques à la limite confuse, à noyau peu distinct et se colorant mal par le Biondi. Nous croyons qu'il s'agit là d'un conduit excréteur d'un acinus glandulaire. Ces lésions se retrouvent aussi bien dans les glandes salivaires que dans les glandes lacrymales.»

Tel est l'aspect anatomo-pathologique que l'on rencontre le plus souvent dans les syndrômes de MICKULICZ associés à la leucémie.

Quant au stade avec sclérose, il se verrait surtout chez les tuberculeux et chez les syphilitiques.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de syndrome de MICKULICZ est en général assez aisé. En effet, dans les formes complètes de ce syndrome le tableau clinique est si caractéristique, qu'il est difficile de le confondre avec d'autres états.

Par contre, les formes incomplètes et surtout les formes parotidiennes, qui sont les plus fréquentes, posent un diagnostic un peu plus difficile.

Le diagnostic doit se baser sur un ensemble de faits cliniques réalisés par :

- La présence d'une hypertrophie glandulaire symétrique, indolore, portant sur un plus ou moins grand nombre de glandes lacrymo-salivaires.

Le diagnostic différentiel des formes parotidiennes se pose tout d'abord avec les parotides infectieuses et en particulier avec les oreillons; mais son aspect clinique, avec son acuité, les phénomènes douloureux, son évolution, ses complications, différencient facilement les oreillons du syndrome de MICKULICZ.

Par contre, dans les cas où les oreillons deviennent chroniques, le diagnostic est difficile et même impossible sans avoir recours à l'examen histologique des glandes. Les parotidites infectieuses étant éliminées, il faut peser aux parotidites toxiques.

Parmi les corps qui sont le plus souvent incriminés, il faut citer :

Le mercure, l'iode, le cuivre, et surtout le plomb.

Enfin, la tuberculose et la syphilis peuvent être à l'origine des tuméfactions des glandes lacrymales et salivaires.

En cas de tuberculose la glande d'abord dure se ramollit, peu à peu, par endroit. Finalement la peau devient rouge violacée, œdématiée.

Il s'agit donc d'un tableau clinique bien différent, mais il faut cependant compter avec certaines formes atypiques susceptibles d'égarer le diagnostic.

Et c'est alors que l'examen du malade, les examens de laboratoire, viendront en aide au clinicien.

La syphilis peut toucher aussi les glandes salivaires et lacrymales, en général unilatéralement, réalisant un tableau clinique qui se rapproche de celui du syndrome de MICKULICZ.

En cas de doute, il faut recourir au traitement d'épreuve et l'on verra alors survenir, en cas de spécificité, la régression des tuméfactions glandulaires.

Le diagnostic différentiel des formes lacrymales, se pose, assez rarement d'ailleurs avec :

1/ - La tuberculose lacrymale, mais cette affection est exceptionnelle et d'autre part, elle s'accompagne de lésions pulmonaires et autres.

2/ - Avec des tumeurs malignes des glandes lacrymales (les carcinomes) ; mais ces tumeurs sont rarement bilatérales, elles sont douloureuses, elles s'accompagnent d'adénopathies et enfin la biopsie impose le diagnostic.

3/ - Avec les lymphomsarcomes, mais celui-ci est généralement unilatéral, atteint rarement les lacrymales, débute par les ganglions médiastinaux et évolue rapidement .

Enfin, pour terminer, nous signalerons les hypertrophies glandulaires que FRENKEL intitule, syndrome de MICKULICZ physiologique.

Ici le diagnostic est très difficile ,voire même impossible.

Pour certains auteurs, seul l'examen histologique permettrait de trancher la question, mais il faut savoir que les malades se prêtent difficilement à la biopsie.

Quant au diagnostic de leucémie, nous signalons simplement les difficultés que soulèvent certaines leucémies aiguës, en rappelant les services que rend alors l'étude des myélogrammes, après ponction sternale.

Insister davantage sur ce diagnostic ce serait dépasser les limites de ce travail.

PATHOGENIE

La pathogénie du Syndrôme de MICKULICZ est très discutée.

Pour MICKULICZ il s'agit d'une infection locale, une conjonctivite dont le germe causal gagne les glandes lacrymales, qui s'hypertrophient. Puis en suivant les canaux lacrymaux, l'infection gagne le rhinoopharinx et atteint les glandes salivaires.

D'autres auteurs ont soutenu une pathogénie infectieuse locale, mais à autre point de départ :

- iritis pour CUTTLER ;
- infection gingivo-dentaire pour SABRAZES.

FONDEUR a apporté des arguments embryologiques en faveur de cette pathogénie infectieuse locale.

Cette pathogénie a été pourtant attaquée par de nombreux auteurs.

En effet, il existe des cas où la muqueuse buccale est normale, et d'autre part l'infection peut être la conséquence et non la cause.

Enfin, il existe de nombreux cas de syndrome de MICKULICZ, limités aux glandes parotidiennes et où la théorie pathogénique de MICKULICZ ne peut plus

être acceptée. Aussi a-t-on cherché à trouver une pathogénie infectieuse d'ordre général, et on s'est adressé alors aux deux grandes causes, d'infection générale :

- La tuberculose et la syphilis.

La théorie syphilitique a été défendue par GUTMAN, DE MASSARY, THODORESCO, MOSCOVICI, dans sa thèse, pour lesquels le syndrome de MICKULICZ correspond à la syphilis des glandes lacrymo-salivaires.

«Devant tout syndrome de MICKULICZ il faut chercher la syphilis» dit JEANSELME.

Malgré les nombreuses observations de Syndrome de MICKULICZ chez les syphilitiques et malgré les bons résultats obtenus avec les traitements anti-syphilitiques nous ne pouvons pas admettre la conclusion si absolue d'un certain nombre d'auteurs, étant donné le nombre d'observations où manque la syphilis et surtout l'absence de tréponème au niveau de la lésion. Quant à l'efficacité du traitement anti-syphilitique, il faut savoir qu'il est actif dans certains cas, où il n'existe pas de spécificité.

C'est RAPP et PLITT qui ont soutenu la théorie tuberculeuse, en rapportant un cas où on a constaté microscopiquement, la présence de cellules géantes et de bacilles de Koch, dans les glandes lacrymales et salivaires.

Depuis, d'autres observations ont été publiées et dans

la plupart il s'agit d'un tuberculeux ancien chez lequel se développe un syndrome de MICKULICZ.

Aussi, certains auteurs, attaquent cette théorie en se basant sur l'aspect histologique de la tuberculose lacrymale et salivaire, qui diffère de celui de la maladie de MICKULICZ.

FRENKEL a décrit sous le nom de syndrome de MICKULICZ physiologique, des hypertrophies des glandes salivaires congénitales, familiales et régionales.

Pour certains auteurs, il ne s'agit pas dans ce cas d'un syndrome de MICKULICZ, cependant leur aspect clinique et leur évolution, ressemblent beaucoup à ceux du syndrome de MICKULICZ.

Ces cas se rapprochent des hypertrophies parotidiennes intitulées, MANGY, à Madagascar.

En 1904, APERT invoque une pathogénie endocrinienne en rapportant une observation de syndrome de MICKULICZ, chez un sujet ayant une insuffisance thyroïdienne et testiculaire.

Depuis, de nombreuses observations de syndrome de MICKULICZ associé à une insuffisance glandulaire, ont été rapportées.

Et c'est ainsi que BERTHON et GOUGEROT ont soutenu que l'hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales ne ferait que suppléer la déficience de la sécrétion interne des autres glandes et surtout génitales.

Cette hypertrophie compensatrice des glandes salivaires et lacrymales est provoquée par l'intermédiaire du sympathique.

En effet, il existe au niveau du bulbe, à très peu de distance l'un de l'autre, trois centres nerveux (lacrymal, salivaire supérieur, salivaire inférieur); l'intervention du sympathique explique ainsi la bilatéralité des lésions.

Les critiques adressées à cette théorie se basent sur le fait qu'on n'a pas encore démontré l'existence de lésions des trois centres nerveux et, d'autre part, l'existence des formes incomplètes de syndrome de MICKULICZ.

La pathogénie du Syndrome de MICKULICZ au cours des leucémies est aussi obscure que celle des leucémies.

Pour certains auteurs, le syndrome de MICKULICZ, ne serait qu'une localisation de la leucémie ou de la pseudo-leucémie, surtout dans les cas très avancés. Mais dans certains cas, cette localisation est précoce et réalise le tableau clinique de la maladie de MICKULICZ, sans qu'il y ait des signes de leucémie apparente.

CHEINISSE a attaqué cette théorie, en disant que l'hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales au cours de la leucémie, serait simplement la manifestation d'un état morbide complexe.

Or, le plus souvent, on voit ce syndrome précéder ou

accompagner une leucémie réalisant ainsi le syndrome de MICKULICZ d'origine leucémique ou pseudo-leucémique, provenant d'une infection générale sanguine ou lymphatique.

Telles sont les principales théories pathogéniques incriminées jusqu'à l'heure actuelle.

Sans tirer une conclusion, nous dirons simplement que le problème pathogénique de cette affection est encore très obscur et très discutable.

TRAITEMENT

Les traitements qui ont été essayés dans le syndrome de MICKULICZ sont très nombreux. Nous ne ferons que signaler en passant, le traitement chirurgical dont l'indication est exceptionnelle.

En effet, on intervient lorsque la tumeur est très gênante et que le traitement médical s'est montré inactif.

Quant au traitement médical, on a essayé d'abord le traitement ioduré.

HALTENOFF a obtenu des résultats avec l'iodure de fer.

KULBS a obtenu des résultats rapides, avec l'iodure de K., à la dose de 3 gr., associé aux frictions mercurielles.

Chez les malades de RANZI et WEYLAND, la médication iodurée s'est montrée inactive. L'arsenic a été aussi employé à hautes doses et longtemps continué.

PORTMAN a obtenu des résultats.

Enfin le mercure a été employé par DE MASSARY sous forme de biiodure de mercure (12 injections de 2 cgr);

Les partisans de la théorie endocrinienne ont essayé

l'opothérapie (GOUGEROT, CHABROL). MC KENZIE emploie un auto-vaccin fait avec la salive du malade et obtient une amélioration.

La pilocarpine a été employée non seulement comme épreuve physiologique, mais aussi comme traitement symptomatique, pour lutter contre la sécheresse de la bouche.

Elle a été essayée par PASTEUR VALLERY RADOT dans trois cas, avec une seule amélioration. On donne la pilocarpine per os 1 cgr. par jour, en deux fois, pendant 15 jours.

Mais il faut surveiller le malade, car on peut voir survenir :

- une sudation très forte, des épistaxis, des vomissements et une diarrhée noire et liquide.

Mais le traitement qui donne des résultats dans la majorité des cas et surtout au cours des leucémies c'est la roentgenthérapie.

La radiothérapie constitue le traitement de choix du syndrome de MICKULICZ et ceci s'explique par l'action quasi élective des rayons X pour les éléments lymphoïdes; or, c'est l'infiltration lymphocitaire, qui représente la lésion type du syndrome de MICKULICZ.

C'est RANZI (1905) qui l'employa le premier; son malade ne guérit pas sous l'action des iodures, tandis que 6 applications de RX, de 7 minutes, ont amené la guérison.

PFEIFFER en 1906, obtint grâce aux RX, sur deux malades, une guérison du moins apparente, car la biopsie pratiquée après ce traitement, montra la persistance des foyers lymphoïdes.

VAN DUYSE a obtenu aussi des résultats.

Depuis ce traitement fut employé très fréquemment.

Voici la technique employée chez un des malade de WEYLAND, par le Dr GIBERT radiologiste des Hôpitaux :

«On commence par 6 applications de radiothérapie moyennement pénétrante, au rythme d'une séance par semaine.

Chaque séance comportait une irradiation de chaque parotide.

Appareillage à bobines, donnant une tension de 25 cc étincelles (environ 120.000 volts);

Distance focale : 25 cc. Filtre 5 millimètres d'aluminium.

Dose reçue à chaque séance et sur chaque parotide. 500 R (ou 2 H 5).

A la 3^{me} séance, diminution appréciable des parotides.

A la 4^{me} séance, effacement presque complet des tuméfactions parotidiennes et bouche plus humide.

A la 5^{me} séance, disparition de toute tuméfaction appréciable.

A la 6^{me} séance, guérison apparente totale; mais les troubles fonctionnels ne sont pas complètement dis-

WEYLAND signale quelques particularités du traitement :

Augmentation des parotides le soir de chaque application et disparition le lendemain matin.

Une heure après chaque séance, salivation abondante, mais de courte durée.

Les résultats de la radiothérapie ne sont pas toujours définitifs; on a signalé des récives qui ont cédé à une nouvelle application des rayons X.

D'autre part, il existe des cas où le traitement par des Rayons X est inactif et où la curiethérapie donne des résultats (HAYWARD PINCH).

Tels sont les différents traitements de ce syndrome, mais il faut toujours donner la préférence à la radiothérapie.

Le traitement du Syndrome de MICKULICZ associé à une leucémie est identique à celui de la leucémie, c'est-à-dire, la radiothérapie.

Signalons simplement, que la pilocarpine agissant sur la sécheresse de la bouche, des transfusions et l'hépatothérapie agissant sur l'anémie constituent le traitement symptomatique que l'on associera à la radiothérapie.

CONCLUSIONS

1. - Au point de vue clinique, tous les auteurs sont d'accord pour décrire sous le nom de syndrome de MICKULICZ une affection caractérisée par l'hypertrophie symétrique lacrymo-salivaire.
2. - Au point de vue anatomo-pathologique, il faut insister sur la fréquence du stade d'infiltration lymphocytaires ; le stade de sclérose glandulaire, beaucoup plus rare et tardif, réalise une véritable cirrhose glandulaire.
3. - Au point de vue évolutif, le syndrome de MICKULICZ est le plus souvent bénin, mais emprunte dans certains cas le pronostic de l'affection qui lui est associée.
4. - La pathogénie du syndrome de MICKULICZ est très discutée.

MICKULICZ admet une infection locale; D'autres auteurs incriminent une infection générale : tuberculose, syphilis. D'autres incriminent une pathogénie endocrinienne simple, ou avec participation du sympathique.

La pathogénie de ce syndrome associé à la

leucémie est aussi obscure que celle de la leucémie.

5. - Au point de vue thérapeutique, il faut insister sur l'effet curatif de la radiothérapie.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY

Vu : Le Président de Thèse,
F. BEZANÇON

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
S. CHARLETTY

BIBLIOGRAPHIE

- ARNOLD ET BECKER - Doppelseitiges symmetrische gelagenes lymphadenom der Orbita. - Græfes Arch. fur Opht. 1872 T. XVIII, p. 2).
- BERTHON. - Contribution à l'étude du syndrome de Mickulicz : Thèse de Paris 1911-1912.
- BRÆCKAERT. - Pseudo-leucémie simulant la prétendue maladie de Mickulicz (Rev. Gén. d'Opht. 1907 p. 238).
- CECONI (A). - La malattia di Mickulicz nei suoi rapporti con la leucemia e la speudo leucemia (Rif. Med. Napoli 1913 N° 17, 18, 54).
- CHEINISSE. - La maladie de Mickulicz (Sem. Med. 1905 N° 37).
- COGOLLI (L) - Morbo di Mickulicz pseudo leucemi co curato colla radiotherapia (Rad. Méd. Milano, 1921, p. 215-217.)
- DELHERM ET MARQUES. - Quatre cas de maladie de Mickulicz guéris par radiothérapie (Bull. Soc. Fra. d'Elec. et Rad. Juin 1932 N° 6).
- DESLANDRES. - Contribution à l'étude de la maladie de Mickulicz (Thèse de Paris 1930).
- ESCANDE. - Pathogénie du Syndrome de Mickulicz (Thèse Paris 1933).

FERNANDEZ, CARRI ET CHAST. - Syndrome di Mickulicz y leucemia (Prensa Med. Argentina Buenos-Aires 1925-1926 § 491).

FERRO A. - Syndrome de Mickulicz a evoluzione leucemica (Clin. Ped. Aprile 1933).

FRENKEL. - Nouvelles recherches sur le syndrome de Mickulicz physiologique (Opht. Provinciale 1909 p. 157).

GALASCH. - Jahrb. für Kinderheilk t VIII p. 82 1875.

HACKEL. - Arch. für klin. Chir T. L XIX p. 1903.

HEINEMANN. - Ein Fall von Mickuliczcher Erkrankung auf pseudo-leukamischer Basis. I. D. Strassbourg 1912.

KUMMEL. - Weitire Beitrage zur Lehre vonn der symm. Erkrank. der Traenen und Mundspeicheldrüssen Mitteil aus den Grenzege beiten a. Med. u. chir. T. II 1897.

M. LABBE ET R. BOULIN. - Syndrôme de Mickulicz au cours d'une leucémie aiguë (Prat. Méd. Fr. Avril 1931, N° 312).

LANGSCH H. - Lymphatische Leukamie unter dem Bilde symm. Parotischevellung : Münchener Med. Woch. Jahrg. 69 N 1 S 18, 1922.

LHUILIER. - Syndrôme de Mickulicz d'origine lymphadénique : Thèse de Paris 1927.

LIDZKA ET WASOWKI. - Un cas de leucémie lymphoïde

aiguë associé à une mal. de Mickulicz (Polska Gaz. Lek 12 p. 679, 7 Aug. 1933.)

MALLARMÉ. - Thèse de Paris 1937. Ponction sternale - Myélogramme.

MARCUSE. - Über eine eigenartige Symm. Erkr. der Traenen und Mundspeicheldrüsen : Beitr. Z. Ch. Festschrift, gewidnet Th. Billroth Stuttgart. 1892, p. 610.

MOSCOVICI. - Syndrôme de Mickulicz de nature syphilitique. (Thèse de Paris 1919).

PATRASI. - Ueber einen Fall von subleukamischer lymphadenose mit spontanfrakturen und Mik. Syndrome. Beitr. Zur. Path. Anat. u. zur allg. Path. NET. 86 - 29 Mars 1931.

RAYBAUD. - Syndrôme de Mickulicz avec hémogénie, monocytose et éosinophilie : Le sang N° 2, 1933.

REUBEN ET DOUGLAS. - Mickulicz's syndrome in leukemia (Arch. ped. 47, Juillet 1930).

ROWE. - Mickuliz's syndrome with chronic lymphatic leukemia : New-England J. Med. 202, Mai 1930.

SAMAJA. - Sordita unilaterale da morbo di Mickulicz pseudo-leucemia (Bell. Med. de Bologna 9 VIII 1920).

SAUSSOL. - Formes cliniques de la maladie de Mickulicz (Thèse de Paris 1910).

SENATOR. - Mickuliczscher Krank und leukamie dent. Med. Woch. 1907 p. 1353.

- VANDERSTRAETEN, APPELMANS ET MASSA. - Hypert. indol.; des glandes lacrym. et salivaires, lymphome orbitaire. Traitement par Rayons X. (Bruxelles médical 20.5.1934).
- VAN DUYSE. - Contribution à l'étude des tumeurs symétriques lymphomateuses pseudo leucémiques des glandes lacrymales et salivaires (Arch. d'Opht Déc. 1905).
- VON BRUNN. - Die symm. Schwellung der Traenen und Mundspeicheldrüsen in ihren Beziehungen fut Pseudo leukamie Beit. zur Klin. Chir. t. XIV 1905 p. 225.
- WALLENFANG. - Virchow's Arc. für path Anat. T. CLXXII p. 176, 1904.
- WIDAL ET TEISSIER. - Traité de pathologie médicale : article du Pr Clerc.